

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt
Eur pean Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 587 047 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **93114056.0**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 47/32, A61K 31/57**

(22) Anmeldetag: **02.09.93**

Ein Antrag gemäss Regel 88 EPÜ auf Berichtigung der Patentansprüche 1-7 liegt vor. Über diesen Antrag wird im Laufe des Verfahrens vor der Prüfungsabteilung eine Entscheidung getroffen werden (Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-V, 2.2).

(30) Priorität: **07.09.92 DE 4229820**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.03.94 Patentblatt 94/11

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE DK ES FR GB IT SE

(71) Anmelder: **JENAPHARM GmbH**
Otto-Schott-Strasse 15
D-07745 Jena(DE)

(72) Erfinder: **Oettel, Michael, Prof.**
Beethovenstrasse 30
D-07743 Jena(DE)
Erfinder: **Osterwald, Hermann, Dr.**
Gillestrasse 13
D-07743 Jena(DE)
Erfinder: **Dittgen, Michael, Prof.**
Heidenberg 35/37
D-99510 Apolda(DE)

(54) **Pharmazeutische Zubereitung auf Gestagen-Basis.**

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung auf Gestagen-Basis zum Einsatz in der sog. Hormone-Replacement-Therapie, d. h. zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, des Postmenopausen-Syndroms und der Osteoporose. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, durch Schaffung einer neuartigen Zubereitung eine verlustfreie und rasche Aufnahme des jeweiligen Gestagens zu ermöglichen. Die erfindungsgemäße Lösung besteht in der Einbettung des Gestagens in ein Carboxyvinylpolymere oder dessen Neutralisationsprodukt und der Herstellung eines engen Kontakts zum Resorptionsorgan. Unter die Erfindung fallen Gele, bezogene Arzneiformen, Salben, transdermale therapeutische Systeme und Formulierungen wie Tabletten, Dragees oder Kapseln, deren Umwandlung im Organismus ein Gel ergibt. Von der Erfindung werden solche Gestagene wie Dienogest, Chlormadinonacetat, Norgestimat, Lynestrenol, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel, Gestoden sowie Norethisteronacetat erfaßt. Die Carboxyvinylpolymere sind Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und bzw. oder Methacrylestern mit Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton-, Malein- oder Fumarsäure, bei denen der Säureanteil zwischen 2 und 50 %, vorzugsweise zwischen 5 und 25 % liegt.

EP 0 587 047 A2

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung auf Gestagen-Basis zum Einsatz in der sogenannten Hormone-Replacement-Therapie, d. h. zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, des Postmenopausen-Syndroms und der Osteoporose.

Seit langem ist bekannt, daß mit weiblichen Sexualsteroiden, den Östrogenen, eine wirksame Therapie klimakterischer Beschwerden oder des Postmenopausen-Syndroms möglich ist. Darüber hinaus verhindern Östrogene den Skelett-Abbau, d. h. die Ausbildung einer Osteoporose nach Fortfall der körpereigenen Östrogensekretion in der Postmenopause.

Bei oraler Einnahme endometriotroper Östrogene, wie Ethinylestradiol, Estradiol und seinen Estern (z. B. dem Valerat) sowie von konjugierten Östrogenen (einschließlich Estronsulfat) oder bei parenteraler Gabe langwirksamer Estradiolderivate wird gegenwärtig zu Recht der zyklische Einsatz von Gestagenen in der zweiten Behandlungshälfte (sequentiell) über 10 bis 14 Tage, analog dem natürlichen Menstruationszyklus gefordert. Dieser Forderung nachzukommen ist auch Anliegen der Erfindung. Sofern der Uterus noch vorhanden ist und ein normaler Zyklus mit 28tägigen Blutungen angestrebt wird, bewirkt der sequentielle Gestagenzusatz eine sekretorische Transformation des Endometriums mit einer regelrechten menstruellen Abstoßung der Schleimhaut. Mit dieser Empfehlung wird das Auftreten einer Endometriumshyperplasie mit azyklischen oder Dauerblutungen verhütet. Nach langzeitiger monophasischer Östrogensubstitution ohne Gestagenzusatz kann es zur Entstehung eines Endometrium-(Corpus)-Carcinoms kommen. Das Risiko der Entstehung eines solchen Carcinoms ist nach US-amerikanischen Untersuchungen auf das 3- bis 12-fache erhöht, wenn nur Östrogene ohne sequentiellen Gestagenzusatz verabfolgt werden.

Alle bisher bekannten Untersuchungen zeigen, daß ein sequentieller Gestagenzusatz über 10 bis 14 Tage die Entwicklung einer glandulär-zystischen Hyperplasie fast immer vollständig verhindert. Die Entstehung eines Corpus-Carcinoms wird gegenüber unbehandelten Vergleichsgruppen um bis zu 78 % reduziert. Der Gestagenzusatz stellt also für das Endometrium eine echte, hochwirksame Carcinomprophylaxe dar.

Bei Frauen in der Postmenopause, die eine Langzeitbehandlung ohne Beibehaltung des Menstruationszyklus erhalten, wird eine kontinuierliche Substitution mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat empfohlen. Bei dieser Therapie wird die Gestagendosis so eingestellt, daß nach 4 bis 5 Monaten eine Endometriumsatrophie und damit eine Amenorrhoe eintritt. Es wird angenommen, daß auch diese Art der Substitution das Risiko eines Endometriumcarcinoms vermindert (C. LAURITZEN, Gutachten zur Frage: ist bei Östrogenmedikation die Zugabe eines Gestagens erforderlich? 1992).

Als Gestagene werden im Prinzip alle oral wirksamen Gestagene verwendet, die auch in verschiedene Kontrazeptiva Eingang gefunden haben, wie z. B. Chlormadinonacetat, Norgestimat, Lynestrenol, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel, Gestoden und Norethisteron bzw. dessen Acetat.

In letzter Zeit wurde nachgewiesen, daß auch das natürliche Progesteron zur Prävention einer Osteoporose geeignet ist (J. R. LEE, Medical Hypotheses 35:316-318, 1992).

Während sich für die Behandlung des Postmenopausen-Syndroms mit Östrogenen, wie mit dem 17 β -Estradiol, transdermale therapeutische Systeme (TTS) bereits auf dem Markt durchgesetzt haben, gelang es bisher nicht in befriedigender Weise, auch das notwendige Gestagen in Form eines TTS zu applizieren. Es ist lediglich bekannt, Norethisteronacetat transdermal zu verabreichen, wobei in der zweiten Zyklushälfte täglich über 4 Tage 0.25 mg Norethisteronacetat (NETA) aus einem TTS freigesetzt werden. Da das NETA neben dem Estradiol zu applizieren ist, muß aller 4 Tage das TTS, das das NETA neben dem Estradiol enthält, erneuert werden, wobei die Freisetzung des Estradiol aus dem TTS durch die simultane Applikation des NETA verzögert wird [SCHENKEL, Plenarvortrag anlässlich des 7th Congress of the European Association of Gynecologists (EAGO), 28.06.bis 01.07.1992 Helsinki].

Nachteilig bei dieser Art der Verabreichung ist weiterhin, daß das NETA antiöstrogene Wirkungen aufweist, die den Effekt der Hormone Replacement-Therapie (HRT) mit simultaner Östrogengabe reduziert. Ferner sind mit der Anwendung von NETA androgene Effekte verbunden, die sich insbesondere im Auftreten von ohnehin in der Postmenopause auftretenden Virilisierungsscheinungen äußern. Die Transformationsdosis liegt für NETA mit 50 mg/Zyklus relativ hoch, d. h. es muß im Vergleich zu anderen Gestagenen - deren transdermale Applikation bisher nicht gelungen ist - höher dosiert werden, um die notwendige Transformation des Endometriums zu bewirken (KUHLE/TAUBERT: Das Klimakterium, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1987; siehe nachfolgende Tabelle).

Gestagen	Transformationsdosis (mg/Zyklus)
Gestoden	3
Desogestrel	2
Levonorgestrel	6
Norgestimat	7
Norethisteronacetat	50

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, durch neuartige pharmazeutische Zubereitungen die Verabreichung des Gestagens, insbesondere eines von antiöstrogenen und androgenen Wirkungen freien Gestagens, zu ermöglichen. Diese Zubereitungen sollen durch einen engen Kontakt zum Resorptionsorgan (Haut, Schleimhaut) die verlustfreie Resorption des Gestagens ermöglichen.

Es wurde überraschend wurde gefunden, daß Gestagene, wie Dienogest, Chlormadinonacetat, Norgestimat, Lynestrenol, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel, Gestoden sowie Norethisteronacetat und andere Gestagene, praktisch verlustlos und rasch aus Arzneiformen resorbiert werden, in denen sie in ein Carboxyvinylpolymere oder dessen Neutralisationsprodukt eingebettet vorliegen und die in einem engen Kontakt mit dem Resorptionsorgan stehen. Dabei ist es wichtig, daß das Dienogest oder das entsprechende andere Steroid in unmittelbarem Kontakt mit dem Carboxyvinylpolymeren oder dessen Neutralisationsprodukt vorliegt. Dies ist insbesondere der Fall bei Gelen, bezogenen Arzneiformen, Salben sowie transdermalen therapeutischen Systemen (TTS). Bei den Gelen kann die Formulierung auch zuerst als Tablette, Dragee oder Kapsel vorliegen, die sich im Organismus im Ergebnis des Zerfalls in ein Gel umwandelt.

Unter den erfindungsgemäß anwendbaren Carboxyvinylpolymeren werden Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und bzw. oder Methacrylestern mit Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton-, Malein- oder Fumarsäure verstanden. Der Säureanteil in diesen Copolymerisaten liegt zwischen 2 bis 50 %, bevorzugt zwischen 5 und 25 %. Die Carboxyvinylpolymere können mit Natronlauge, Kalilauge, Stickstoffbasen oder anderen basischen Substanzen ganz oder teilweise neutralisiert sein, ohne daß der beschriebene Effekt beeinträchtigt wird.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Bioadhäsive Kapsel mit Desogestrel

Arzneistoffe: 1 Kapsel enthält:

Desogestrel 0,2 mg.

Hilfsstoffe: Polyacrylatdispersion (Eudragit[®] E 30 D), Lactose, Kartoffelstärke, Natriumcarboxymethylstärke, Magnesiumstearat, Gelatine, Ethanol, Wasser, Farbstoff E 123.

Herstellung:

Desogestrel wird in mikronisierter Form der Mischung aus Lactose, Kartoffelstärke und Natriumcarboxymethylstärke zugesetzt. Auf diese Mischung wird in der Wirbelschicht die gegebenenfalls verdünnte Polyacrylatdispersion aufgesprüht.

Im gleichen Arbeitsgang wird aus dieser Mischung ein Granulat geformt, das nach Zusatz des Gleitmittels Magnesiumstearat in bekannter Weise in Hartgelatinesteckkapseln eingefüllt wird.

Die Bioadhäsion des in Darmflüssigkeit zerfallenen Arzneimittels (Schleim) beträgt je nach Flüssigkeitsangebot zwischen 80 und 480 Pa. Der Schleim haftet an der Darmschleimhaut. Der enthaltene Wirkstoff kann durch die Schleimschicht diffundieren, in die Darmschleimhaut eindringen und systemisch wirksam werden.

Beispiel 2

Bioadhäsive Vaginaltablette mit Desogestrel

- 5 Arzneistoffe: 1 Vaginaltablette enthält:
 Desogestrel 0.12 mg.
 Hilfsstoffe: Polyacrylatdispersion (Acrylsäure-Acrylsäureethylester-Copolymerisat 20/80), Lactose,
 Kartoffelstärke, Natriumcarboxymethylstärke, Magnesiumstearat.
- 10 Herstellung:

Ein nach Beispiel 1, jedoch anstelle von Eudragit^R mit einer 40 %igen Dispersion eines Acrylsäure-Acrylsäureethylester-Copolymerisates 20/80 hergestelltes Granulat wird, wie allgemein üblich, zu oblongen Tabletten mit einem großen Durchmesser von 20 mm verpreßt. Die Bioadhäsion des im Vaginalschleim zerfallenden Arzneimittels (Schleim) beträgt je nach Flüssigkeitsangebot zwischen 100 und 500 Pa. Der Schleim haftet bis zu 48 h an der Vaginalschleimhaut. Der enthaltene Wirkstoff kann durch die Schleimschicht diffundieren, in tiefere Schichten eindringen und systemisch wirksam werden.

Beispiel 3

- 20 Transdermales therapeutisches System (TTS)

Arzneistoff Desogestrel

- 25 Herstellung Das TTS wird aus zwei Ansätzen hergestellt:

30

Ansatz 1 enthält mg/TTS	
Desogestrel	0.090
Ethanol	7.000
Wasser	5.000

35

40

Ansatz 2 enthält mg/TTS	
Eudragit L 100	1.410
Eudragit S 100	1.410
Farbstoff E 123	0.020
Glycerol	0.500
Wasser	14.000

- 45 Ansatz 1 und Ansatz 2 werden gemischt. Die Mischung in geeigneter Weise z.B. im Gießverfahren oder durch Rakelauftrag dünn ausgestrichen und zum Film getrocknet. Auf den getrockneten Film wird in dünner Schicht eine bioadhäsive Haftschrift (z. B. aus dem erwähnten Acrylsäure-Acrylsäureethylester-Copolymerisat 20/80) aufgebracht, so daß ein Laminat entsteht. Danach wird das Laminat erneut getrocknet.

- Es ist auch möglich, das Laminat im sogenannten "Transferverfahren" durch Kalandrierung des Filmes, der die Arzneistoffe enthält, mit einem geeigneten Haftfilm herzustellen. Die Haftschrift kann vor der Anwendung des Transdermalpflasters in bekannter Weise mit einer Schutzfolie bedeckt sein.

Das Transdermalpflaster haftet auf der menschlichen Haut, auch wenn diese leicht behaart ist. Die Haftkraft beträgt zwischen 100 und 500 Pa. Der enthaltene Wirkstoff kann durch den Haftfilm diffundieren, in die Haut eindringen und systemisch wirksam werden.

Beispiel 4

Bei Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines in Anlehnung an Beispiel 3 hergestellten Dienogest-TTS in Kombination mit Estradiol als Estradiol-Patch oder als per oral applizierbare

Zubereitung von mikronisiertem Estradiol wurden folgende Werte ermittelt:

Freisetzungsrate Dienogest: 0.125 mg/Tag

Peak der Freisetzung: 24 h nach Aufkleben des Pflasters

Serumkonz. (radioimmunologisch bestimmt): 5 bis 15 ng/ml

5 Freisetzungsrate (Estradiol-Patch): 0.05 mg/Tag

Peak der Freisetzung: 48 h

Serumkonzentration 40 bis 50 pg/ml

Ein Patch, der täglich 0.250 mg Dienogest freisetzt, ist für die alleinige Behandlung im Rahmen der HRT, d. h. ohne Östrogenkomponente, geeignet. Die Serumkonzentrationen liegen dann zwischen 10 und 20 ng

10 Dienogest/ml.

Im Gegensatz zu der aus dem Stand der Technik bekannten verzögerten Estradiol-Freisetzung bei Estradiol-Gestagen-Kombinationen als TTS mit NETA als Gestagen-Komponente wurde bei Applikation der erfindungsgemäßen Zubereitung im Vergleich der Freisetzungsprofile von getrennt applizierten Estradiol- und Dienogest-Patches mit der Kombination eines Dienogest/Estradiol-Patches keine negative Beeinflussung der Freisetzung bzw. Hautpenetration der Wirkstoffe festgestellt.

15 Die direkte Osteoporose-Wirksamkeit von Dienogest wurde an einem experimentellen Osteoporose-Modell mit ovariectomierten weiblichen Ratten geprüft. Nach Ovariectomie stiegen die Hydroxyprolin-Serumkonzentrationen deutlich an. Die Behandlung mit täglich 1 mg Dienogest über 14 Tage senkte statistisch signifikant die Hydroxyprolin-Konzentrationen auf das Niveau der scheinoperierten Tiere. Pro
20 Versuchsgruppe wurden 8 Tiere eingesetzt. Histologisch wurde eine Hemmung der Osteoklasten durch Dienogest belegt. (Siehe Abbildung)

Beispiel 5

25 Dienogest-Salbe

Arzneistoff: Dienogest

1 g Salbe enthält 0.090 mg Dienogest

Hilfsstoffe:

30

Eudispert	12.5 g (1)	Tween 80	5 g (6)
VE-Wasser ^(x)	125 g (2)	Miglyol	250 g (7)
Glycerol 100 %	50 g (3)		
NaOH	3 g (4)		
VE-Wasser	59,5 g (5)		

35

^(x) VE-Wasser = vollentsalztes Wasser

40 Herstellung:

(1) wird in dem Gemisch von (2) und (3) quellen gelassen, auf 45 °C erwärmt. Hierzu wird nach Anquellung die durch Hinzufügen von (4) in (5) erhaltene Lösung langsam hinzugegeben. Nach 30sekundiger Dispergierung bei 20 000 U/Min. wird (6) hinzugefügt und anschließend bei gleicher Dispergierung
45 innerhalb von 20 Min. zuerst das Dienogest und anschließend (7) zugegeben und intensiv vermischt.

Patentansprüche

50 1. Pharmazeutische Zubereitung auf Gestagen-Basis, dadurch gekennzeichnet, daß sie zu einem Anteil aus einem Carboxyvinylpolymeren oder dessen Neutralisationsprodukt besteht, in das das Gestagen eingebettet ist.

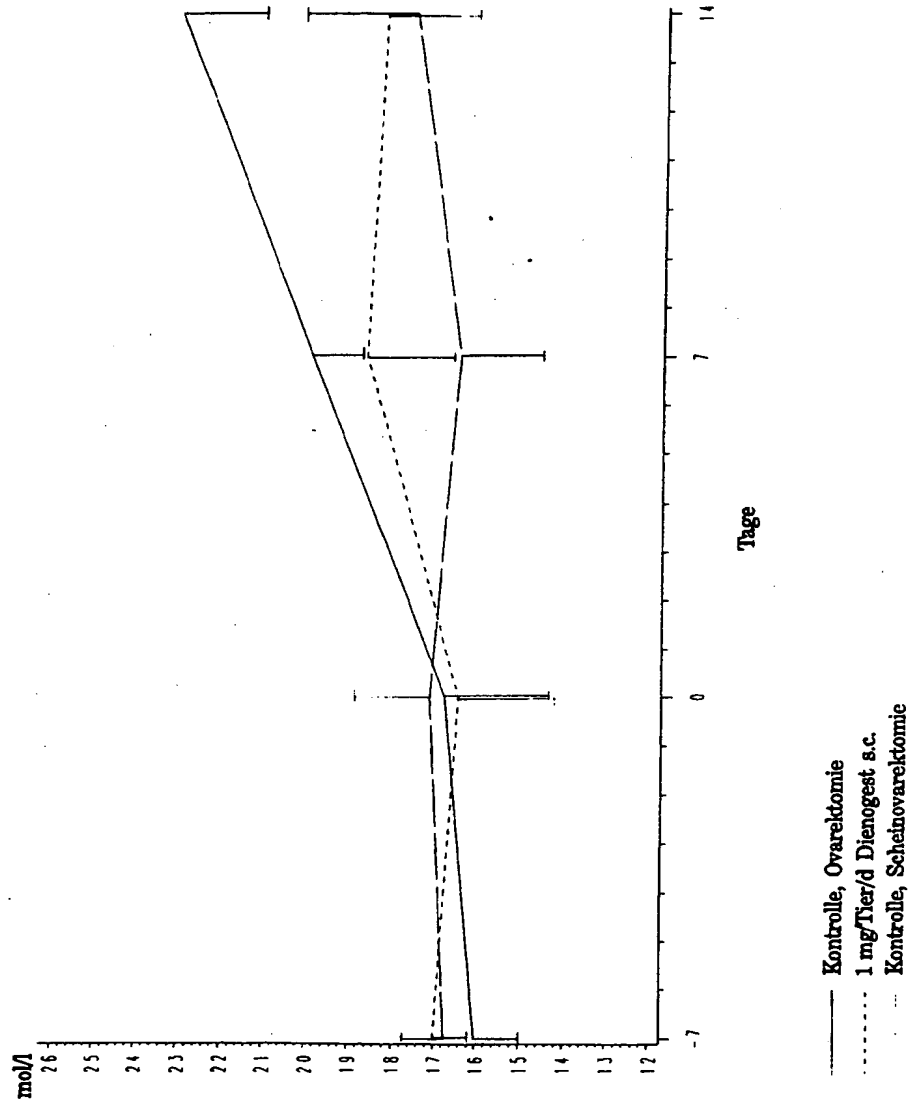
55 2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Carboxyvinylpolymeren zwischen 0,5 und 50 %, vorzugsweise zwischen 1 und 10 % beträgt und daß das Carboxyvinylpolymere aus Copolymerisaten aus einem oder mehreren Acryl- und/ oder Methacrylestern mit Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton, Malein- oder Fumarsäure besteht.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Copolymerisate einen Säureanteil zwischen 2 bis 50 % aufweisen.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Copolymerisate bevorzugt einen Säureanteil zwischen 5 und 25 % aufweisen.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Neutralisationsprodukte der Carboxyvinylpolymere mit Natronlauge, mit Kalilauge, Stickstoffbasen oder anderen basischen Substanzen ganz oder teilweise neutralisierte Carboxyvinylpolymere darstellen.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen ein Steroid aus der Gruppe Dienogest, Chlormadinonacetat, Norgestimat, Lynestrenol, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel, Gestoden sowie Norethisteronacetat darstellt.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zubereitung aus Gelen, überzogenen Arzneiformen, Salben, transdermalen therapeutischen Systemen oder anderen Zubereitungen besteht, die im Organismus Gestagene freisetzen

Abb. 1

Veränderung des Hydroxyprolingehaltes im Serum von Ratten
nach Ovariectomie und Behandlung mit Dienogest

(Mittelwerte mit Standardfehler)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Eur päisches Patentamt

European Patent Office

Office européen d s brevets



(11)

EP 0 587 047 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
15.01.1997 Patentblatt 1997/03

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 47/32, A61K 31/57**

(43) Veröffentlichungstag A2:
16.03.1994 Patentblatt 1994/11

(21) Anmeldenummer: **93114056.0**(22) Anmeldetag: **02.09.1993**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE DK ES FR GB IT SE

(30) Priorität: **07.09.1992 DE 4229820**

(71) Anmelder: **JENAPHARM GmbH**
D-07745 Jena (DE)

(72) Erfinder:

- Oettel, Michael, Prof.
D-07743 Jena (DE)
- Osterwald, Hermann, Dr.
D-07743 Jena (DE)
- Dittgen, Michael, Prof.
D-99510 Apolda (DE)

(54) Pharmazeutische Zubereitung auf Gestagen-Basis

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung auf Gestagen-Basis zum Einsatz in der sog. Hormone-Replacement-Therapie, d. h. zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, des Postmenopausen-Syndroms und der Osteoporose. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, durch Schaffung einer neuartigen Zubereitung eine verlustfreie und rasche Aufnahme des jeweiligen Gestagens zu ermöglichen. Die erfindungsgemäße Lösung besteht in der Einbettung des Gestagens in ein Carboxyvinylpolymere oder dessen Neutralisationsprodukt und der Herstellung eines engen Kontakts zum Resorptionsorgan. Unter die Erfindung fallen Gele, bezogene Arzneiformen, Salben, transdermale therapeutische Systeme und Formulierungen wie Tabletten, Dragees oder Kapseln, deren Umwandlung im Organismus ein Gel ergibt. Von der Erfindung werden solche Gestagene wie Dienogest, Chlormadinonacetat, Norgestimat, Lynestrenol, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel, Gestoden sowie Norethisteronacetat erfaßt. Die Carboxyvinylpolymere sind Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und bzw. oder Methacrylestern mit Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton-, Malein- oder Fumarsäure, bei denen der Säureanteil zwischen 2 und 50 %, vorzugsweise zwischen 5 und 25 % liegt.

EP 0 587 047 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 11 4056

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
A	WO-A-90 10425 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) * Ansprüche 1,3-7,9-14,16,17,19,20 * * Seite 7, Zeile 15 - Seite 8, Zeile 2 * * Seite 9, Zeile 12 - Zeile 15 * * Seite 15, Zeile 1 - Seite 16, Zeile 4 * ---	1-7	A61K47/32 A61K31/57
A	WO-A-87 04342 (KEY PHARMACEUTICALS INC.) * das ganze Dokument * ---	1-7	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 431 (C-640), 26.September 1989 & JP-A-01 168619 (TAKADE SEIYAKU KK), 4.Juli 1989, * Zusammenfassung * -----	1-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 11.November 1996	Prüfer Siatou, E
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 01.92 (P4/C3)